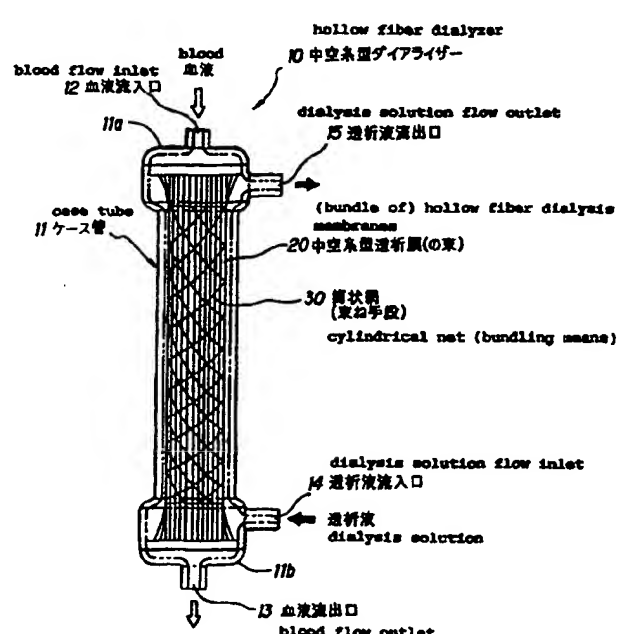


PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

1449
#5

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| (51) 国際特許分類6 A61M 1/18 | A1 | (11) 国際公開番号 WO98/22161 (43) 国際公開日 1998年5月28日(28.05.98) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP97/04149 (22) 国際出願日 1997年11月13日(13.11.97) (30) 優先権データ 特願平8/304519 1996年11月15日(15.11.96) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) サイテック株式会社 (SCITEC K.K.) [JP/JP] 〒247 神奈川県鎌倉市大船二丁目20番41号 Kanagawa, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 柴田 猛 (SHIBATA, Takeru) [JP/JP] 〒223 神奈川県横浜市港北区新吉田町5587番地の22 Kanagawa, (JP) (74) 代理人 弁理士 笹井浩毅 (SASAI, Hiroki) 〒220 神奈川県横浜市西区高島2丁目12番6号 崎陽軒ビル ヨコハマ・ジャスト Kanagawa, (JP) | | (81) 指定国 DE, JP, US. 添付公開書類 国際調査報告書 |
| (54) Title: HOLLOW FIBER DIALYZER (54) 発明の名称 中空糸型ダイアライザー (57) Abstract A small, high filtering performance hollow fiber dialyzer having a high internal resistance in a case tube against the flow of dialysis solution. The dialyzer includes a cylindrical net (30), as a bundling means, for compressing a bundle of hollow fiber dialysis membranes (20) outside the case tube (11) so as to reduce the diameter of the bundle, and inserting the bundle in the case tube (11) tightly.  <p>hollow fiber dialyzer 10 中空糸型ダイアライザー</p> <p>blood flow inlet 12 血液流入口</p> <p>dialysis solution flow outlet 15 透析液出口</p> <p>case tube 11 ケース管</p> <p>(bundle of) hollow fiber dialysis membranes 20 中空糸型透析膜(の束)</p> <p>30 筒状網 (束装手段) cylindrical net (bundling means)</p> <p>dialysis solution flow inlet 14 透析液流入口</p> <p>透析液 dialysis solution</p> <p>13 血液流出口 blood flow outlet</p> | | |

(57) 要約

透析液の流れに対するケース管内の内部抵抗を高めることで、小型かつ高性能な濾過性能を兼ね備えた中空糸型ダイアライザーを提供する。

ケース管（11）外にて、中空糸型透析膜（20）の束を縮径させるように圧迫し、前記ケース管（11）内に縮径させた状態の中空糸型透析膜（20）の束を密に挿入するための束ね手段として筒状網（30）を備える。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード（参考情報）

| | | | | | | | |
|----|-----------|----|-----------|----|----------|----|------------|
| AL | アルバニア | FI | フィンランド | LT | リトアニア | SN | セネガル |
| AM | アルメニア | FR | フランス | LU | ルクセンブルグ | SZ | スワジランド |
| AT | オーストリア | GB | イギリス | LV | ラトヴィア | TD | チャド |
| AU | オーストラリア | DE | ドイツ | MC | モナコ | TG | トーゴ |
| AZ | アゼルバイジャン | BE | ベルギー | MD | モルドヴァ | TJ | タジキスタン |
| BB | ボリビア | GR | ギリシャ | MG | マダガスカル | TM | トルクメニスタン |
| BB | バルバドス | GM | ギニア | MK | マケドニア共和国 | TR | トルコ |
| BB | ベルギー | GN | ギニア | | | TT | トリニダード・トバゴ |
| BB | ブルキナ・ファソ | CW | キュラソー | ML | マリ | UA | ウクライナ |
| BB | ブルガリア | GR | ギリシャ | MN | モンゴル | UG | ウガンダ |
| BJ | ベナン | HU | ハンガリー | MR | モロッコ | US | 米国 |
| BR | ブラジル | IE | アイルランド | MW | マラウイ | UZ | ウズベキスタン |
| BY | ベラルーシ | IL | イスラエル | MX | メキシコ | VN | ベトナム |
| CC | カナダ | IS | アイスランド | NE | ニジェール | WU | ウイグル |
| CC | 中央アフリカ共和国 | IT | イタリア | NL | オランダ | YU | ユーゴスラビア |
| CG | コンゴ | JP | 日本 | NO | ノルウェー | ZW | ジンバブエ |
| CH | スイス | KE | ケニア | NZ | ニュージーランド | | |
| CI | コートジボワール | KG | キルギス | PL | ポーランド | | |
| CM | カメルーン | KR | 韓国 | PT | ポルトガル | | |
| CN | 中国 | LR | ラオス | RU | ロシア | | |
| CU | キューバ | KZ | カザフスタン | SD | スーダン | | |
| CY | キプロス | LC | セント・ルシア | SE | スウェーデン | | |
| CZ | チェコ | LI | リヒテンシュタイン | SG | シンガポール | | |
| DE | ドイツ | LK | スリランカ | SI | スロベニア | | |
| DK | デンマーク | LS | レソト | SK | スロバキア | | |
| EE | エストニア | | | SL | シエラレオネ | | |
| ES | スペイン | | | | | | |

明細書

中空糸型ダイアライザー

背景技術

本発明は、広くは医療機器に関するものであり、特にケース管の内部に、該ケース管の軸心方向に延びる数多の中空糸型の透析膜の束を封入し、ケース管内における中空糸型透析膜の内部に血液を流し、中空糸型透析膜の外部に透析液を流して使用する中空糸型ダイアライザーに関する。

詳しくは、就中に透析液の流れに対するケース管の内部抵抗を高めて、血液透析のみならず、血液濾過機能をも兼ね備えたいわゆる濾過型の中空糸型ダイアライザーに関するものである。

人体中の血液より老廃物質や過剰水分を除去することを目的とした従来の中空糸型ダイアライザーには、例えば、図 11 に示すようなものが知られている。かかるダイアライザー 1 は、ケース管 1 a の内部が中空糸型の透析膜 2 によって、中空糸内が血液の流路、中空糸外が透析液の流路というように 2 つの系に分れている。

ケース管 1 a の両端には、中空糸内である血液系に連通する血液流入口 3 A と、血液流出口 3 B が開設され、また、中空糸外である透析液系に連通する透析液流入口 4 A と、透析液流出口 4 B も開設されている。血液流入口 3 A は人体の動脈側に接続され、血液流出口 3 B は静脈側に接続される。

ダイアライザー 1 を実際に使用する場合、血液流入口 3 A から血液流出口 3 B へ向かうように血液を中空糸内に一方向に流す一方、透析液は透析効率の観点より前記血液の流れとは逆向きとなるように、透析液流

入口 4 A から透析液流出口 4 B へと向かうように中空糸外を流していた。

このようなダイアライザー 1 は、透析膜 2 を介して、血液側より老廃物質は濃度勾配、水分は限外濾過の原理に基づき、何れも血液側より透析液側へそれらの物質が排出し易いように工夫されている。

特に、無菌ではない透析液が血液側へ逆流（逆濾過）しないように、透析液の流れに対するケース管 1 a の内部抵抗を小さくする努力がなされてきた。さらに、物質の濃度勾配の原理による透析は、尿素窒素などの低分子量物質の除去には優れるが、蛋白物質などの中・高分子量物質の除去能に劣るため、物質透過性の高い膜を使った血液濾過法が、中・高分子量物質を積極的に除去する有力な手段として一部で行われていた。

図 1 2 は、従来のダイアライザー 1 における中空糸型の透析膜 2 の充填率と、透析効率の関係を示している。ここで中空糸は、一般に素材はキュプロアンモニウムレーヨンであり、膜厚は通常 $10 \sim 20 \mu\text{m}$ で、膜厚方向に均質な分子篩の活性層となっている。

図 1 2 のグラフより、中空糸の充填率が 50 % を越えると、それ以上充填率を高めても、中分子量物質などの透析効率が向上しないことが分かる。これは、透析膜面積を大きくしても、透析液系での中空糸同士の膜接触により、有効膜面積が減少するからと考えられる。そのため、後述するが収納手技上の限度に鑑みて、一般に中空糸の充填率は 45 ~ 55 % 前後に設定されていた。

しかしながら、前述したような物質透過性の高い膜を使った血液濾過法では、中・高分子量物質の除去能は優れる反面、低分子量物質の除去能に劣るという問題点があった。さらに、水分の損失を補うべく、輸液剤の大量補液が必要であるという問題点もあった。

このような欠点に鑑みて、既に本出願人により、特開平7-59849号公報に示すように、透析液をエンドトキシンフィルターで無菌化し、血液の流れに対するケース管内の内部抵抗を高めることにより、1個のダイアライザーで濾過と逆濾過とを同時に行い、中・高分子量物質を効率良く除去でき、しかも逆濾過により水分を血液側に戻して濾過量とのバランスがとれるダイアライザーが提案されている。

しかし、このようなダイアライザーでは、ケース管内の血液側の内部抵抗を高めることを目的として、ケース管の長さと共に透析膜、すなわち血液流路を長くするものであり、透析液側の内部抵抗についての考慮は何らなされていなかった。しかも、ダイアライザー全体の長さが長大化することで、製品の製造コストが高み、また、製品を取り扱いにくくなるという虞もあった。

ところで、中空糸の素材として、最近はポリスルホン膜などの非対称膜が脚光を浴びている。この非対称膜は、膜厚方向における物理的性質が均質ではなく、内周側と外周側とで非対称となるものであり、具体的には、分子篩の活性層は血液側のわずか数 μ の厚さで、透析液側は含水量の高い多孔性の支持層で構成されている。

このような非対称膜だと、中空糸をたとえ高密度に充填したとしても、透析液系の支持層の透析液権流面積は減少するが、活性層の直接的な透析有効面積の減少とはならない。

本発明は、以上のような従来技術が有する問題点に着目してなされたもので、透析液の流れに対するケース管内の内部抵抗を高めれば、血液側の流れに対する内部抵抗を高めることと同じ効果が得られることに着目し、血液側の内部抵抗を高めることに加え透析液側にも内部抵抗を高める工夫を行い、小型で、かつ高性能な濾過性能を兼ね備えた中空糸型ダイアライザーを提供することを目的としている。

発明の開示

発明者らの調査研究によれば、中空糸型ダイアライザー内では、血液と透析液に以下の現象が起こることが検証されている。すなわち、図5に示すように、ケース管の一端より流入する血液は、その流れに対する内部抵抗が高いほど、その流れの途中、中心部より血液の流入口側で圧が高まり、血液側から透析液側への濾過が起こる。一方、中心部より血液の流出口に近い部分では血液より透析液側の圧が高くなる結果、透析液側から血液側への逆濾過が起こる。

透析液は、ケース管内を血液とは逆方向に流すため、血液の流出口側よりケース管内へ流入する。ここで透析液は、その流れに対するケース管内の内部抵抗が高いほど、中心部より透析液の流入口側では圧が高まり、透析液側から血液側へ逆濾過し、中心部より透析液の流出口に近い部分では圧が低下し、血液側から透析液側への濾過が行われる。

ところで、一般に、中空糸型ダイアライザーは直径200ミクロン程度の中空糸が束状にケース管内に収められており、前述したように、ケース管内にて血液は中空糸内を、透析液は中空糸外を流れる構造となっている。このような構造では、1本1本の中空糸の中を血液が流れ、その外側を透析液が均一に流れることが、中空糸型ダイアライザーの性能を維持するための最も重要な条件となる。

かかる条件を確保するためには、ケース管に中空糸を収納する際に中空糸が折れたり、ねじれたり、傷が付いたりしてはならない。そのため、ケース管に対し収納できる中空糸の束の大きさには、収納手技上の限度があった。従って、ケースの断面積に対する中空糸の充填率は、使用する中空糸の種類により異なるが、45%～65%の範囲内にとどまっていた。そのため、透析液の流路はケース断面積の35%～55%とな

っている。

ここで中空糸の有効膜面積を減少させることなく、充填率を高くすることができれば、透析液の流路は狭くなり、透析液の流れに対する中空糸型ダイアライザーの内部抵抗を高めることができる。かかる透析液系の圧力損失の増大に伴って、濾過性能が増大し、その結果中・高分子量物質の除去効率が向上すると考えられる。

以上の結論に鑑みて、透析液の流れに対するケース管内の内部抵抗を高めることにより、前述した目的を達成するための本発明の要旨とするところは、次の各項に存する。

〔１〕 ケース管の内部に数多の中空糸型の透析膜の束を封入し、ケース管内にて、中空糸型透析膜の内部に血液を流し、中空糸型透析膜の外部に透析液を流して使用する中空糸型ダイアライザーにおいて、

前記ケース管外にて、中空糸型透析膜の束を縮径させるように圧迫し、前記ケース管内に縮径させた状態の中空糸型透析膜の束を密に挿入するための束ね手段を備えることを特徴とする中空糸型ダイアライザー。

〔２〕 ケース管の内部に数多の中空糸型の透析膜の束を封入し、ケース管内にて、中空糸型透析膜の内部に血液を流し、中空糸型透析膜の外部に透析液を流して使用する中空糸型ダイアライザーにおいて、

前記ケース管内にて、中空糸型透析膜の束を縮径させるように圧迫する一方、中空糸型透析膜の外部の透析液の流路を狭める膨張手段を備えることを特徴とする中空糸型ダイアライザー。

〔３〕 〔１〕記載の中空糸型ダイアライザーであって、

前記束ね手段は、伸縮自在であり通常は縮径する筒状網から成ることを特徴とする中空糸型ダイアライザー。

〔４〕 〔２〕記載の中空糸型ダイアライザーであって、

前記膨張手段は、ケース管の内周に沿うように設けられ、ケース管外

からの空気の注入により膨張する筒状袋体から成ることを特徴とする中空糸型ダイアライザー。

〔５〕 〔２〕記載の中空糸型ダイアライザーであって、

前記膨張手段は、ケース管の内周に沿うように設けられ、ケース管内の水分を吸収して膨張する筒状膨張材から成ることを特徴とする中空糸型ダイアライザー。

〔６〕 ケース管の内部に数多の中空糸型の透析膜の束を封入し、ケース管内にて、中空糸型透析膜の内部に血液を流し、中空糸型透析膜の外部に透析液を流して使用する中空糸型ダイアライザーにおいて、

密に束ねた所定数の中空糸型透析膜に対して、ケース管の内径を狭く設定し、該ケース管内に中空糸型透析膜の束を高密度に充填したことを特徴とする中空糸型ダイアライザー。

〔７〕 前記ケース管内における中空糸型透析膜の充填率を 70～90% に設定したことを特徴とする〔６〕記載の中空糸型ダイアライザー。

〔８〕 前記中空糸型透析膜の両端が開口した状態で固定される前記ケース管の両端部の内径を、該ケース管の両端部以外の主要部の内径より大きく設定したことを特徴とする〔６〕または〔７〕記載の中空糸型ダイアライザー。

〔９〕 前記中空糸型透析膜は、膜厚方向における内周側が分子篩としての活性層で、外周側が含水量の高い多孔性の支持層で構成される非対称膜から成ることを特徴とする〔６〕、〔７〕または〔８〕記載の中空糸型ダイアライザー。

〔１〕記載の中空糸型ダイアライザーによれば、先ず最初にケース管外にて、束ね手段により中空糸型透析膜の束を縮径させるように圧迫する。このように束ね手段により予め縮径させた状態の中空糸型透析膜の

束は、中空糸の1本1本が折れたり、ねじれたりしないように、前記ケース管内にスムーズに密に挿入できる。それにより、容易かつ確実にケース管内における中空糸型透析膜の充填率を高めることができ、製造自体も簡易化される。

ここで束ね手段に関しては、特に限定されるものではないが、例えば〔3〕記載のように、束ね手段を伸縮自在で通常は縮径する筒状網とすることができる。筒状網を採用した場合には、ケース管外にて筒状網の内径を大きく広げれば、その中に嵩ばる中空糸型透析膜の束を容易に収納することができ、後は、ケース管内に、筒状網自体の縮み特性により、小さく圧縮させた中空糸型透析膜の束を挿入すればよい。

〔2〕記載の中空糸型ダイアライザーでは、ケース管内に予め膨張手段が設けられており、ケース管内に中空糸型透析膜の束を挿入してから、膨張手段を所定状態まで膨張させることで、中空糸型透析膜の束を縮径させるように圧迫する。この膨張手段の膨張により、ケース管内における中空糸型透析膜の外部の透析液の流路が狭められ、透析液の流れに対する抵抗が高められる。

ここで膨張手段に関しては、特に限定されるものではないが、例えば〔4〕記載のように、前記膨張手段を、ケース管外からの空気の注入により膨張する筒状袋体とすることができる。かかる場合、ケース管の筒状袋体の内側に中空糸型透析膜の束を挿入し、その後、筒状袋体内にケース管外から空気を注入する。すなわち、空気圧で膨張する筒状袋体によって、中空糸型透析膜の束を圧迫しながら、ケース管内における透析液の流路を狭めて、その流れに対する内部抵抗を高める。

また、〔5〕記載のように、前記膨張手段を、ケース管内の水分を吸収して膨張する筒状膨張材としてもよい。筒状膨張材は、例えば、吸水した際に膨張するように圧縮加工されたゴムスポンジ等であり、乾燥状

態では体積が小さいため、中空糸型透析膜の束をケース管に収納する作業の妨げにはならない。一方、筒状膨張材は水分を含むと膨張し、ケース管内スペースに対する中空糸の充填密度を高めることが可能であり、透析液の流れに対する内部抵抗が高くなる。

さらに、〔6〕記載のように、密に束ねた所定数の中空糸型透析膜に対して、ケース管の内径を狭く設定し、該ケース管内に中空糸型透析膜の束を高密度に充填し、ケース管内に前記束ね手段や膨張手段などを入れないようにすると、構成が簡略化され、製品コストを低減することができる。

この場合、所定数の中空糸型透析膜に対して、ケース管の内径を狭くすることにより、ケース管内の中空糸型透析膜の充填率を高めるため、中空糸数の増大に伴う膜面積の増加を招くことなく、膜面積を予め定めた既定値に定めたままで、中空糸型透析膜の充填率を高めることが可能となる。

このような中空糸型ダイアライザーを製造するには、例えば、ケース管外にて、中空糸型透析膜の束をシートなどに包んで、中空糸型透析膜の束を圧縮させた状態にして、シートごと中空糸型透析膜の束をケース管内に挿入する。そして、後からシートのみをケース管から抜き出せばよい。

前記〔6〕記載のように、ケース管内に中空糸型透析膜の束を高密度に充填するが、具体的には、例えば〔7〕記載のように、ケース管内における中空糸型透析膜の充填率を70～90%に設定するとよい。

ここで充填率とは、 $(\text{中空糸の外周より内側の断面積} \times \text{中空糸本数}) / (\text{ケース管の内周より内側の断面積}) \times 100$ で計算されるものである。なお、ケース管の全長に亘って充填率は必ずしも一律である必要はなく、ケース管の主要部における充填率が70～90%の範囲内にあれ

ば足りる。

また、〔８〕記載のように、前記中空糸型透析膜の両端が開口した状態で固定される前記ケース管の両端部の内径を、該ケース管の両端部以外の主要部の内径より大きく設定すれば、ケース管の両端部における中空糸型透析膜の充填率を部分的に下げることができる。

それにより、ケース管内における透析液の流入口および流出口付近においては、透析液を中空糸型透析膜の束内で均等に分散させることができる。また、中空糸型透析膜同士の隙間に、ポッティング加工用の樹脂を満遍なく行き渡らせることができ、中空糸型透析膜の両端を開口した状態で確実に固定することが可能となる。

さらに、〔９〕記載のように、前記中空糸型透析膜を、膜厚方向における内周側が分子篩としての活性層で、外周側が含水量の高い多孔性の支持層である非対称膜とすれば、前述したように高密度で中空糸型透析膜をケース管内に充填させたとしても、透析液系での中空糸同士の膜接触により、有効膜面積が減少することを極力防ぐことができる。

以上のように、〔１〕～〔９〕記載の中空糸型ダイアライザーによれば、何れの場合でも中空糸を傷付けることなく、ケース管内における血液および透析液の流路面積に対する中空糸の充填率を高めることで、相対的に透析液の流路を狭めることができる。それにより、ケース管の長大化を招くことなくコンパクトな構成にて、透析液の流れに対する中空糸型ダイアライザーの内部抵抗を高めることができる。

その結果、ケース管の中心部より透析液の流入口側では透析液の圧が高まり、透析液側から血液側への逆濾過により、透析液中の水分が血液中に戻され、逆にケース管の中心部より透析液の流出口側では透析液の圧が低下し、血液側から透析液側へ主に中・高分子物質が濾過される。また、血液透析として低分子量物質の除去も十分に行われる。

図面の簡単な説明

第1図は、本発明の第1の実施の形態に係る中空糸型ダイアライザーを示す正面図である。

第2図は、本発明の第1の実施の形態に係る中空糸型ダイアライザーの製造過程を示す説明図である。

第3図は、本発明の第2の実施の形態に係る中空糸型ダイアライザーを示す縦断面図である。

第4図は、本発明の第3の実施の形態に係る中空糸型ダイアライザーを示す縦断面図である。

第5図は、本発明に係る中空糸型ダイアライザーにおける濾過と逆濾過の関係を示すグラフである。

第6図は、本発明の第4の実施の形態に係る中空糸型ダイアライザーを示す正面図である。

第7図は、本発明の第4の実施の形態に係る中空糸型ダイアライザーを構成する中空糸型透析膜を模式的に示す断面図である。

第8図は、本発明の第4の実施の形態に係る中空糸型ダイアライザーと従来のダイアライザーにおける血液系と透析液系の圧力分布を示すグラフである。

第9図は、本発明の第4の実施の形態に係る中空糸型ダイアライザーと従来のダイアライザーにおける血液系、透析液系および両者の合計の差圧を示すグラフである。

第10図は、本発明の第4の実施の形態に係る中空糸型ダイアライザーと従来のダイアライザーにおけるクリアランス（除去率）を示すグラフである。

第11図は、従来の中空糸型ダイアライザーを示す縦断面図である。

第12図は、従来のダイアライザーにおける中空糸型透析膜の充填率と、透析効率の関係を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

以下、図面に基づき本発明の各種実施の形態を説明する。

第1図および第2図は本発明の第1の実施の形態を示している。

本実施の形態に係る中空糸型ダイアライザー10は、円筒状のケース管11の内部に数多の中空糸型の透析膜20の束が封入され、ケース管11内にて、中空糸型透析膜20の内部を血液が流れ、中空糸型透析膜20の外部を透析液が流れる構造となっている。すなわち、ケース管11内は中空糸型透析膜20により、中空糸内が血液の流路、中空糸外が透析液の流路というように2つの系に分れている。

ケース管11の両端には、中空糸内に連通する血液流入口12と血液流出口13が開設されており、ケース管11の両端側の側壁には、中空糸外に連通する透析液流入口14と透析液流出口15が開設されている。血液流入口12と血液流出口13は、それぞれ管本体の両端開口部に後付けされる蓋体11a、11bに形成されている。ケース管11の材質はポリカーボネートである。なお、ケース管11内にて血液と透析液の流れる方向は、互いに逆向きになるよう設定されている。

第2図に示すように、中空糸型の透析膜20の束は、ケース管11外にて、内径を大きく広げた筒状網30内に収納され、この筒状網30の両端を引っ張る等して中空糸束の外径が小さく圧縮された状態で、ケース管11内に密に挿入されている。ここで筒状網30は、人体に対して無害な材質（例えば、プラスチック）からなる繊維を、伸縮自在であり通常は縮径するような筒形状に編んで形成されるが、これは束ね手段の一例にすぎず、これに限定されるものではない。

次に作用を説明する。

本実施の形態に係る中空糸型ダイアライザー 10 を製造するには、先ず、第 2 図に示すように、束ね手段としての筒状網 30 の内径を、中空糸型透析膜 20 の束の外径よりも広げた状態で、筒状網 30 内に中空糸型透析膜 20 の束を、折れ曲がったり、ねじれたりしてない適正な状態で収納する。

次に、前記筒状網 30 の両端を引っ張る等して、該筒状網 30 の外径を小さく縮めて、中空糸束の外径を小さく圧縮させた状態で、そのままケース管 11 内に密に挿入する。このように中空糸型透析膜 20 の束を、筒状網 30 に包まれた状態でケース管 11 内に挿入してから、該中空糸束の両端を管本体の両端開口部に対していわゆるポッティング加工した後、管本体の両端開口部に蓋体 11 a, 11 b を一体的に固着すればよい。

かかる方法で製造された中空糸型ダイアライザー 10 では、ケース管 11 の断面積に対する中空糸束の充填率を 70%~90% に設定できる。しかも、製造が極めて容易であり、ケース管 11 の長大化を招くことなくコンパクトな構成にて、透析液の流れに対する中空糸型ダイアライザー 10 の内部抵抗を十分に高めることができる。

その結果、第 5 図に示すように、ケース管 11 の中心部より透析液の流入口側では透析液の圧が高まり、透析液側から血液側への逆濾過により、透析液中の水分が血液中に戻され、逆にケース管 11 の中心部より透析液の流出口側では透析液の圧が低下し、血液側から透析液側へ主に中・高分子物質が濾過される。また、血液透析として低分子量物質の除去も十分に行われる。なお、透析液は逆濾過に対応できるように、例えば、エンドトキシンフィルターによる無菌化等の洗浄化手段が十分に講じられている。

第3図は本発明の第2の実施の形態を示している。

本実施の形態に係る中空糸型ダイアライザー10Aでは、ケース管11の内壁に沿って、中空糸型透析膜20の束を縮径させるように圧迫する一方、透析液の流路を狭める膨張手段としての筒状袋体40が設けられている。

詳しく言えば、筒状袋体40は、ゴム等の伸縮性に富む薄膜材をケース管11の内壁の全周に亘るように沿わせて、該薄膜材の上下端縁をそれぞれ内壁に対して空気が漏れないように接着して成るものである。かかる筒状袋体40は膨張手段の一例にすぎず、これに限定されるものではない。

本実施の形態では、ケース管11の筒状袋体40の内側に、中空糸型透析膜20の束を挿入し、その後、ケース管11に突設した空気注入口41より外部の空気を筒状袋体40内に注入する。このように空気圧で膨張する筒状袋体40によって、中空糸型透析膜20の束を圧迫しながら、ケース管11内における透析液の流路を狭めて、その流れに対する内部抵抗を高めることができる。

しかも、本実施の形態では、筒状袋体40内に注入する空気量の調整により、透析液の流れに対する内部抵抗を無段階に変化させることが可能となる。なお、前述した第1の実施の形態と同種の部位には同一符号を付して重複した説明を省略する。

第4図は本発明の第3の実施の形態を示している。

本実施の形態に係る中空糸型ダイアライザー10Bでは、ケース管11の内壁に沿って、膨張手段としての筒状膨張材50が設けられている。詳しく言えば、筒状膨張材50は、吸水した際に膨張するように圧縮加工されたゴムスポンジから成り、ケース管11の内壁の全周に亘って沿う筒形状に成形されている。

かかる筒状膨張材 50 は乾燥状態では体積が小さいため、中空糸型透析膜 20 の束を、ケース管 11 内のさらに筒状膨張材 50 の内側に収納する際には作業の妨げにはならない。一方、中空糸を覆う筒状膨張材 50 は水分を含むと所定の大きさまで膨張し、ケース管 11 内スペースに対する中空糸の充填密度を、所定の密度まで高めることが可能で、このような簡易な構成により、透析液の流れに対する内部抵抗を高めることができる。

前記筒状膨張材 50 はゴムスポンジに限定されるものではなく、その他、吸水性ゲルに代表されるように、気泡が連続していて圧縮されている材質から所定形状に成形してもよい。なお、前述した各種実施の形態と同種の部位には同一符号を付して重複した説明を省略する。

第 6 図は本発明の第 4 の実施の形態を示している。

本実施の形態に係る中空糸型ダイアライザー 100 は、密に束ねた所定数の中空糸型透析膜 20 に対して、ケース管 110 の内径を狭く設定し、該ケース管 110 内に中空糸型透析膜 20 の束を高密度に充填したものである。これは、前記第 1 ～ 3 の実施の形態における束ね手段や膨張手段を、ケース管 110 に内装しないように構成したものである。

ケース管 110 内における中空糸型透析膜 20 の充填率は、発明者らの調査研究より 70 ～ 90 % が好ましい。ここで充填率とは、 $(\text{中空糸の外周より内側の断面積} \times \text{中空糸本数}) / (\text{ケース管の内周より内側の断面積}) \times 100$ で計算されるものである。

ケース管 110 の全長に亘って充填率は必ずしも一律である必要はない。本実施の形態の場合では、ケース管 110 の両端にある血液ポート部 22 を除く主要部において、具体的には充填率は 82 % に設定されている。詳しく言えば、以下のように設定される。

先ずケース管 110 の主要部全長は、290 mm (血液ポート部 22 を

含むと330mm)となり、ケース管110の主要部の内径は、35.5mmである。ケース管110の内周内側の断面積は、 $(17.75 \times 17.75 \times 3.14) \text{ mm}^2$ となる。

次に中空糸型透析膜20の有効長は、260mmであり、内径は200 μm 、膜厚は45 μm である。中空糸の外周内側の断面積は $(0.145 \times 0.145 \times 3.14) \text{ mm}^2$ で計算される。糸本数は12,300本とする。以上の数値を前記充填率の計算式に当てはめると、充填率は約82%と算出される。

充填率82%は、充填率の好ましい範囲である70~90%の中間付近を選択したものである。この範囲より低くなると、透析液の逆濾過現象を発生させるほどの透析液系の圧力損失増大を図ることはできない。

「70」の数値は、発明者らの調査により、その付近で急激な透析液系の圧力損失増大が見られた結果、70という臨界点でも透析液系の圧力損失の増大を招くに至っている値である。

一方、充填率が90%を越えると、中空糸型透析膜20を構成する非対称膜であっても、その形状を維持できなくなる。すなわち、「90」の数値は、中空糸型透析膜の物理的性質を維持するための臨界点としての意義を有する。

前述の充填率が82%の本発明品に対して、従来品は、中空糸の素材や寸法、それに糸本数は同じだが、ケース管の内径が大きかった関係上、第8図~第10図に示す従来品では、充填率が48%であった。第8図~第10図は、本発明品と従来品を対象とする様々な比較実験の結果を示すグラフである。

第8図は、ダイアライザーにおける血液系と透析液系の圧力分布を示すグラフである。グラフ中で動脈側とは、ケース管における血液の流入口側のことであり、静脈側とは、ケース管における血液の流出口側のこ

とである。

このグラフから、従来品に比べて本発明品では、動脈側で濾過圧が高くなり、静脈側で逆濾過圧が高くなっていることが分かる。

第9図は、ダイアライザーにおける血液系、透析液系および両者の合計の差圧を示すグラフである。本発明品では透析液側の差圧が大きく、合計差圧は、従来品の75 mmHgに対して、本発明品は140 mmHg以上で約2倍になっているのが分かる。

第10図は、ダイアライザーのクリアランス（除去率）を示すグラフである。左側が尿素窒素、右側が $\beta 2$ -MG（ミクログロビン）のクリアランスであり、何れも透析液流量が毎分500 ml、血液流量が毎分250 mlの条件下で測定したものである。

尿素窒素のクリアランスは、従来品と本発明品とで差はあまりないが、 $\beta 2$ -MGは、従来品の78 ml/分に対して本発明品では120 ml/分と高いクリアランスが得られている。

本発明品と従来品を構成する中空糸型透析膜は、第7図に示すように、膜厚方向における内周側が分子篩としての活性層で、外周側が含水量の高い多孔性の支持層で構成される非対称膜から成る。非対称膜には、具体的にはポリスルホン膜などが該当する。このような非対称膜の場合、前述したように高密度で中空糸型透析膜20をケース管110内に充填させたとしても、透析液系での中空糸同士の膜接触により、有効膜面積が減少することを極力防ぐことができる。

また、第8図～第10図に示す実験結果からも分かるように、前記非対称膜によれば、透析液系の圧力損失の増大に伴い濾過性能が向上し、中・高分子量物質の除去効率が向上するばかりでなく、さらに支持層内の水の移動が促進されることにより、支持層内での拡散抵抗が減少し、尿素窒素などの低分子量物質の除去効率の維持も可能となる。

ただし、中空糸型透析膜は非対称膜に限定されるものではなく、均質な膜であっても、例えば、セルロースアセテート膜はポア（穴）サイズが大きいため、充填率を高くしても、非対称膜であるポリスルホン膜と類似の性質が期待できる。要は、「均質」、「非対称」を問わず、ポアサイズが大きい膜であれば、濾過水と一緒に高分子量物質の除去が可能となる。すなわち、充填率が高くなり膜と膜の接触面が多くなっても、水の濾過能が大幅に低下することはない。

第6図に示すように、ケース管110の両端にある血液ポート部22では、中空糸型透析膜20の両端が開口した状態でポッティング加工により固定されている。この血液ポート部22の内径は、ケース管110の主要部の内径より大きく設定されており、血液ポート部22における中空糸型透析膜20の充填率は部分的に下げられている。

それにより、ケース管110内における透析液流入口14および流出口15付近では、透析液を中空糸型透析膜20の束内で均等に分散させることができる。また、中空糸型透析膜20同士の隙間に、ポッティング加工用の樹脂を満遍なく行き渡らせることができ、中空糸型透析膜20の両端を開口した状態で確実に固定することが可能となる。血液ポート部22の内径は、具体的には主要部内径（35.5mm）の1.15～1.45倍に設定するとよい。

以上説明した第4の実施形態に係る中空糸型ダイアライザー100では、ケース管110内に中空糸型透析膜20の束を高密度に充填するが、ケース管110内に前記束ね手段や膨張手段などを入れないため、構成が簡略化され、製品コストを低減することができる。

所定数の中空糸型透析膜20に対して、ケース管110の内径を狭くすることにより、ケース管110内の中空糸型透析膜20の充填率を高めるため、中空糸数の増大に伴う膜面積の増加を招くことなく、膜面積

を予め定めた既定値に定めたままで、中空糸型透析膜 20 の充填率を高めることが可能となる。

このような中空糸型ダイアライザー 100 を製造するには、例えば、ケース管 110 外にて、中空糸型透析膜 20 の束をシートなどに包んで、中空糸型透析膜 20 の束を圧縮させた状態にして、シートごと中空糸型透析膜 20 の束をケース管 110 内に挿入する。そして、後からシートのみをケース管 110 から抜き出せばよい。

なお、本発明に係る中空糸型ダイアライザーは、図示した各種実施の形態に限定されるものではない。例えば、束ね手段としての筒状網 30 と、膨張手段としての筒状袋体 40 とを組み合わせ、一の中空糸型ダイアライザーを構成してもよい。また、束ね手段としての筒状網 30 と、膨張手段としての筒状膨張材 50 とを組み合わせ、一の中空糸型ダイアライザーを構成してもよい。

本発明に係る中空糸型ダイアライザーは、中空糸型透析膜を傷付けることなく、ケース管内における血液および透析液の流路面積に対する中空糸型透析膜の充填率を高めることで、相対的に透析液の流路を狭め、透析液の流れに対する中空糸型ダイアライザーの内部抵抗が高くケース管の長大化を招くことなくコンパクトな構成とすることができる。

それにより、ケース管の中心部より透析液の流入口側では透析液の圧が高まり、透析液側から血液側への逆濾過により、透析液中の水分が血液中に戻されるから、輸液剤の補液の必要性がなくなり、コスト低減が可能となる。逆に、ケース管の中心部より透析液の流出口側では透析液の圧が低下し、血液側から透析液側へ主に中・高分子物質が濾過されるため、かかる中・高分子物質の除去を特別に費用をかけずに容易に行うことができ、さらに、血液透析として低分子量物質の除去能も向上させ

ることができる。また、ダイアライザー自体を容易に製造することも可能となった。

請求の範囲

1. ケース管(11)の内部に数多の中空糸型の透析膜(20)の束を封入し、ケース管(11)内にて、中空糸型透析膜(20)の内部に血液を流し、中空糸型透析膜(20)の外部に透析液を流して使用する中空糸型ダイアライザー(10)において、

前記ケース管(11)外にて、中空糸型透析膜(20)の束を縮径させるように圧迫し、前記ケース管(11)内に縮径させた状態の中空糸型透析膜(20)の束を密に挿入するための束ね手段を備えることを特徴とする中空糸型ダイアライザー(10)。

2. ケース管(11)の内部に数多の中空糸型の透析膜(20)の束を封入し、ケース管(11)内にて、中空糸型透析膜(20)の内部に血液を流し、中空糸型透析膜(20)の外部に透析液を流して使用する中空糸型ダイアライザー(10A, 10B)において、

前記ケース管(11)内にて、中空糸型透析膜(20)の束を縮径させるように圧迫する一方、中空糸型透析膜(20)の外部の透析液の流路を狭める膨張手段を備えることを特徴とする中空糸型ダイアライザー(10)。

3. 請求の範囲第1項に記載の中空糸型ダイアライザー(10)であって、

前記束ね手段は、伸縮自在であり通常は縮径する筒状網(30)から成ることを特徴とする中空糸型ダイアライザー(10)。

4. 請求の範囲第2項に記載の中空糸型ダイアライザー(10)であって、

前記膨張手段は、ケース管(11)の内周に沿うように設けられ、ケース管(11)外からの空気の注入により膨張する筒状袋体(40)か

ら成ることを特徴とする中空糸型ダイアライザー（１０）。

５．請求の範囲第２記載の中空糸型ダイアライザー（１０）であって、

前記膨張手段は、ケース管（１１）の内周に沿うように設けられ、ケース管（１１）内の水分を吸収して膨張する筒状膨張材（５０）から成ることを特徴とする中空糸型ダイアライザー（１０）。

６．ケース管（１１０）の内部に数多の中空糸型の透析膜（２０）の束を封入し、ケース管（１１０）内にて、中空糸型透析膜（２０）の内部に血液を流し、中空糸型透析膜（２０）の外部に透析液を流して使用する中空糸型ダイアライザー（１００）において、

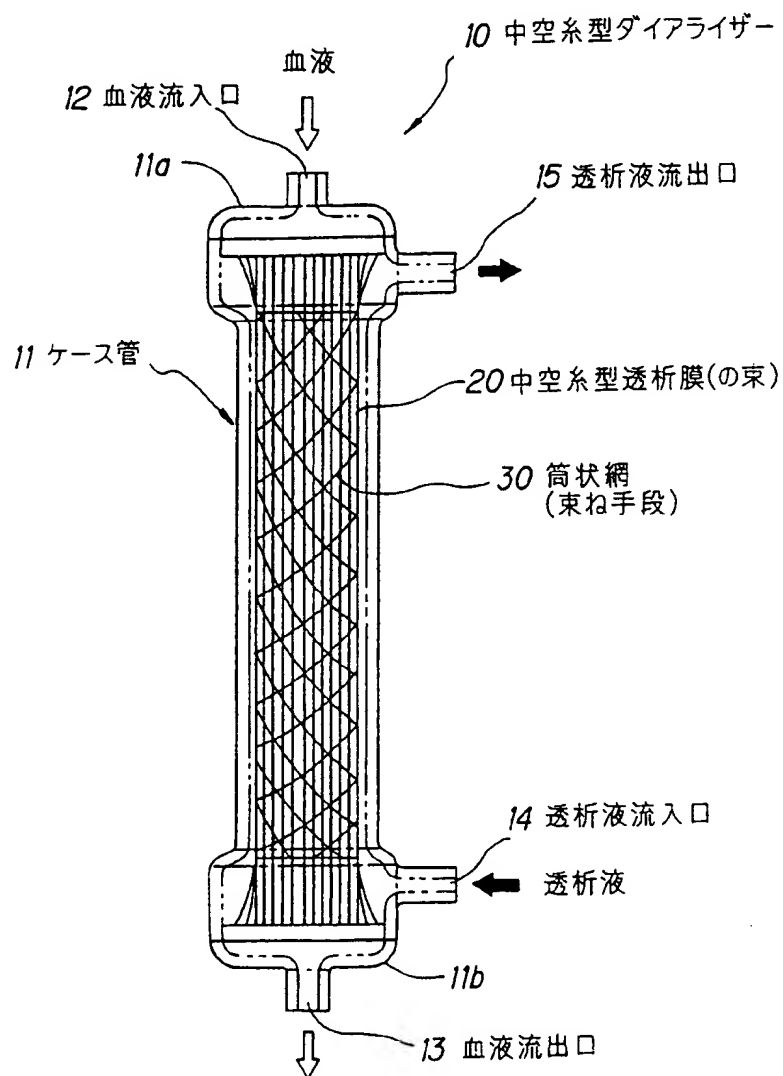
密に束ねた所定数の中空糸型透析膜（２０）に対して、ケース管（１１０）の内径を狭く設定し、該ケース管（１１０）内に中空糸型透析膜（２０）の束を高密度に充填したことを特徴とする中空糸型ダイアライザー（１００）。

７．前記ケース管（１１０）内における中空糸型透析膜（２０）の充填率を７０～９０％に設定したことを特徴とする請求の範囲第６項に記載の中空糸型ダイアライザー（１００）。

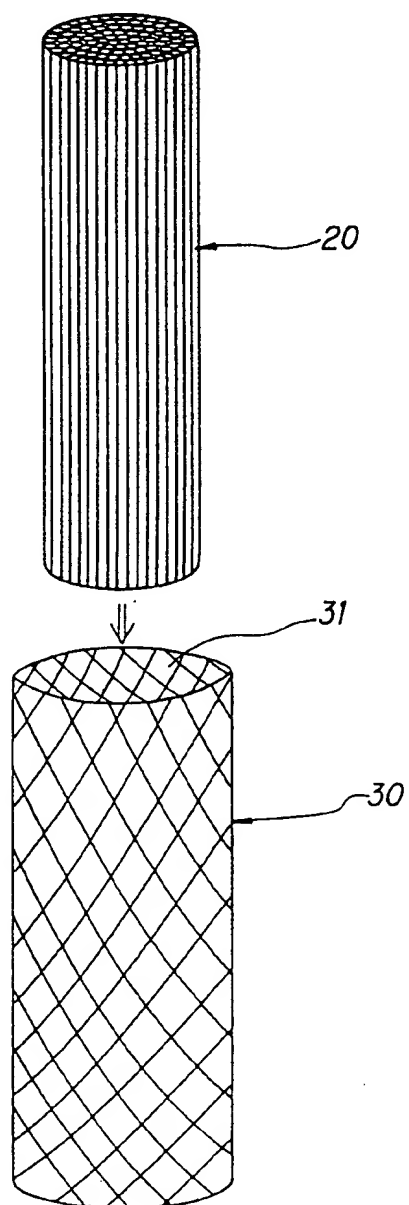
８．前記中空糸型透析膜（２０）の両端が開口した状態で固定される前記ケース管（１１０）の両端部の内径を、該ケース管（１１０）の両端部以外の主要部の内径より大きく設定したことを特徴とする請求の範囲第６項または第７項に記載の中空糸型ダイアライザー（１００）。

９．前記中空糸型透析膜（２０）は、膜厚方向における内周側が分子篩としての活性層で、外周側が含水量の高い多孔性の支持層で構成される非対称膜から成ることを特徴とする請求の範囲第６項、第７項または第８項に記載の中空糸型ダイアライザー（１００）。

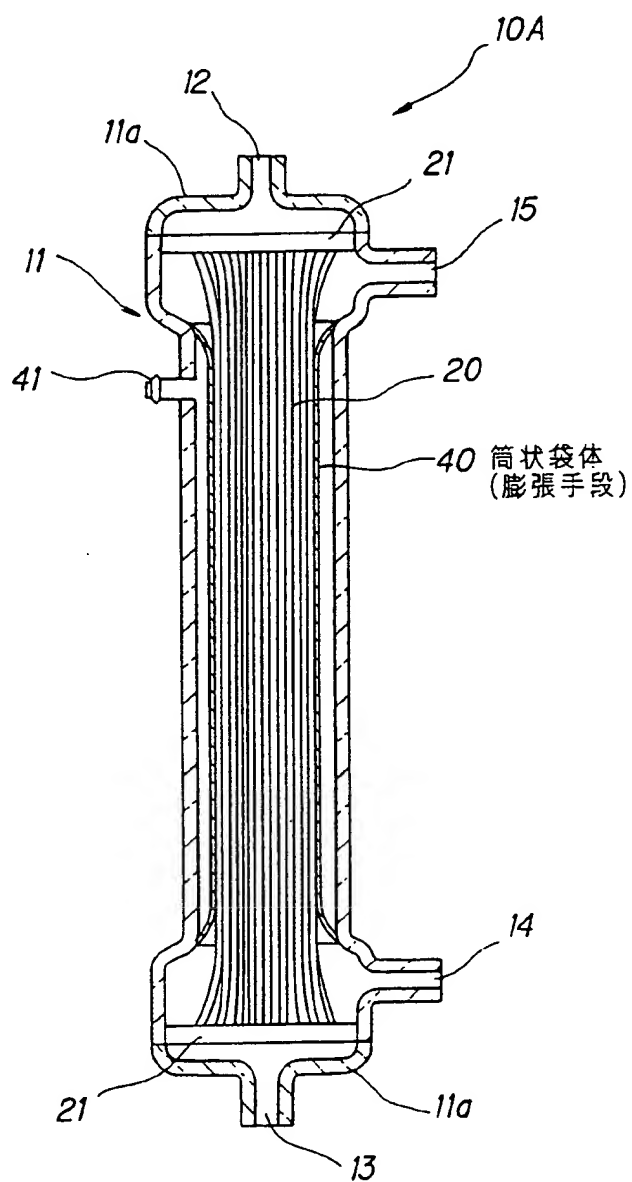
第1図



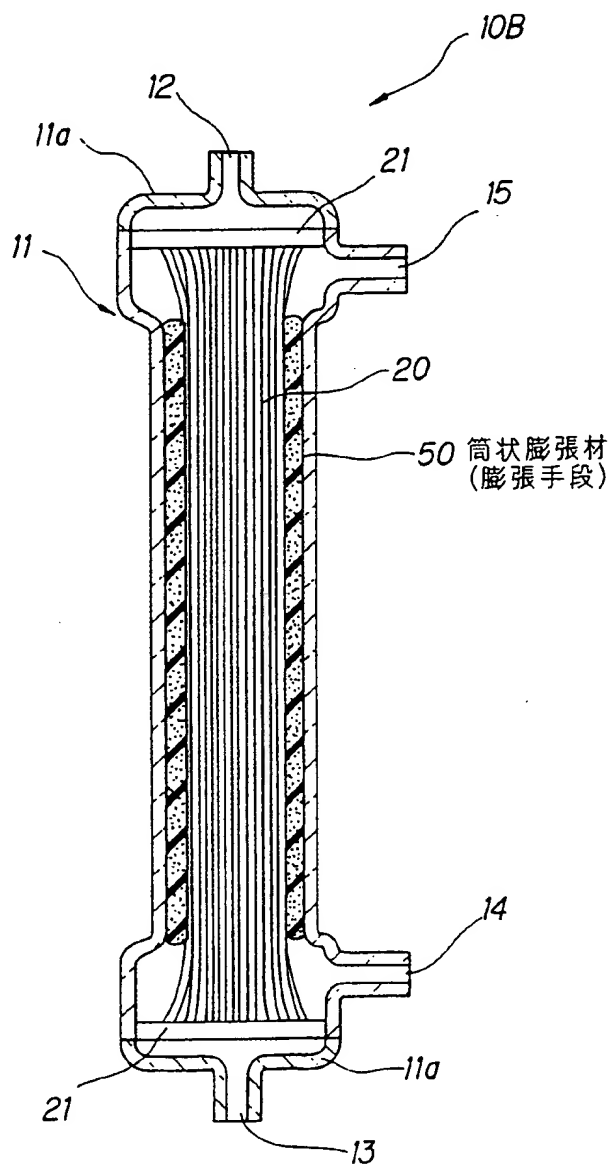
第2図



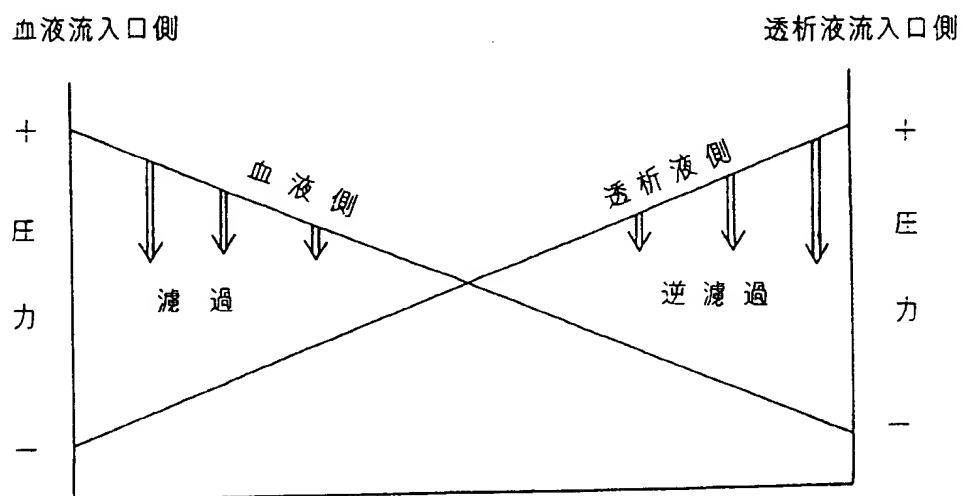
第3図



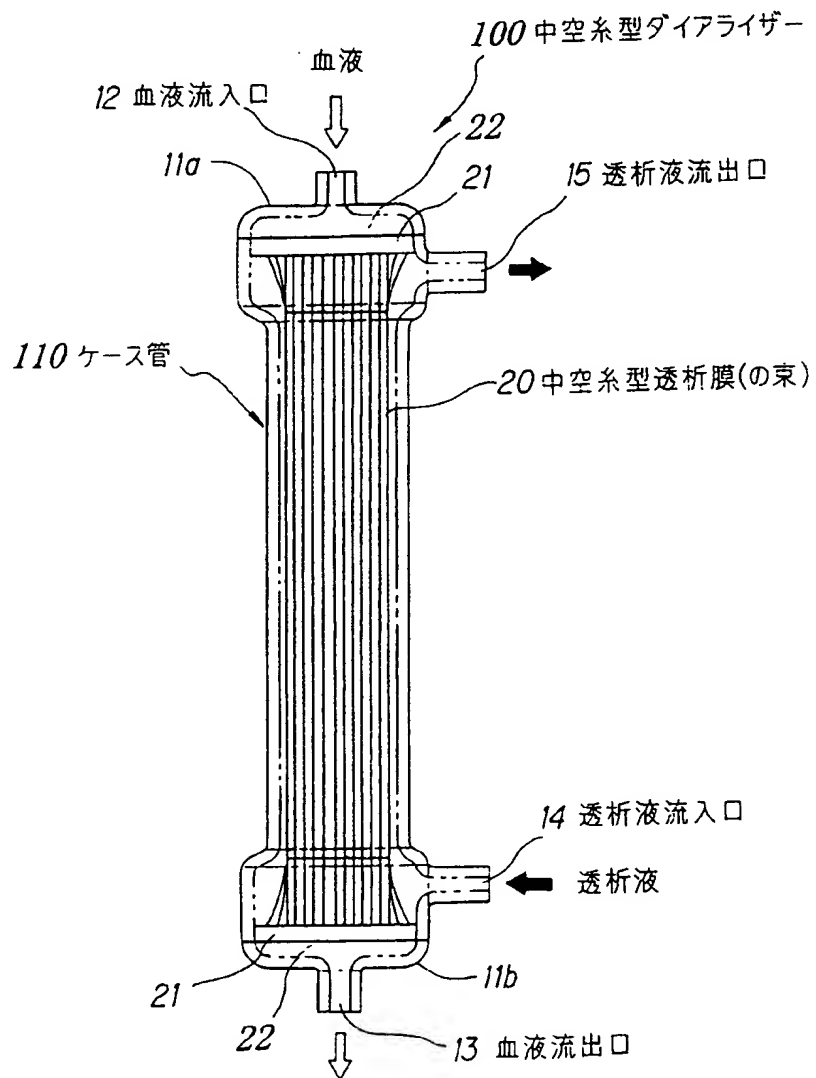
第4図



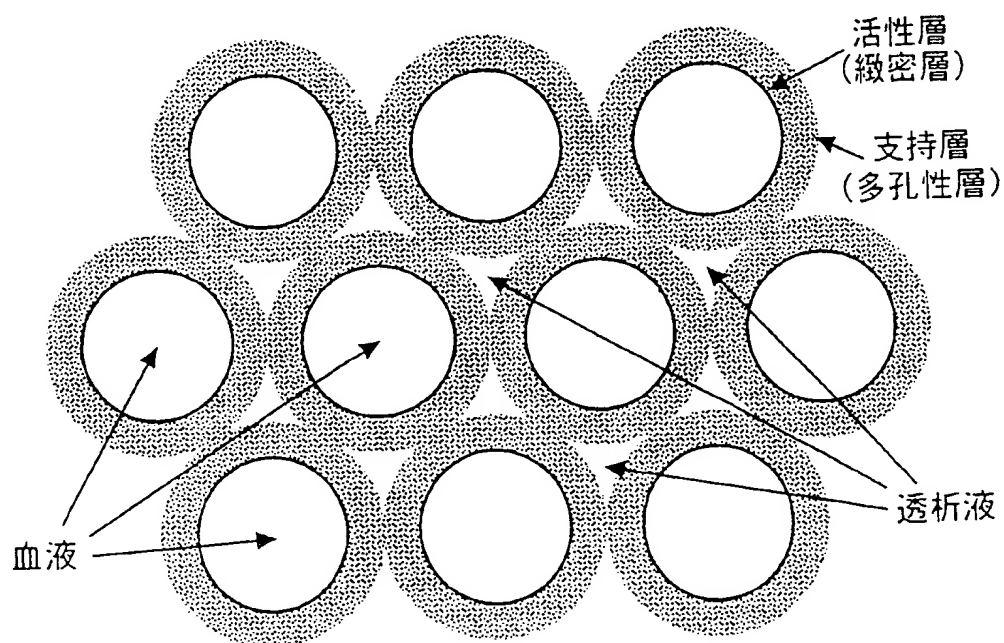
第5図



第6図

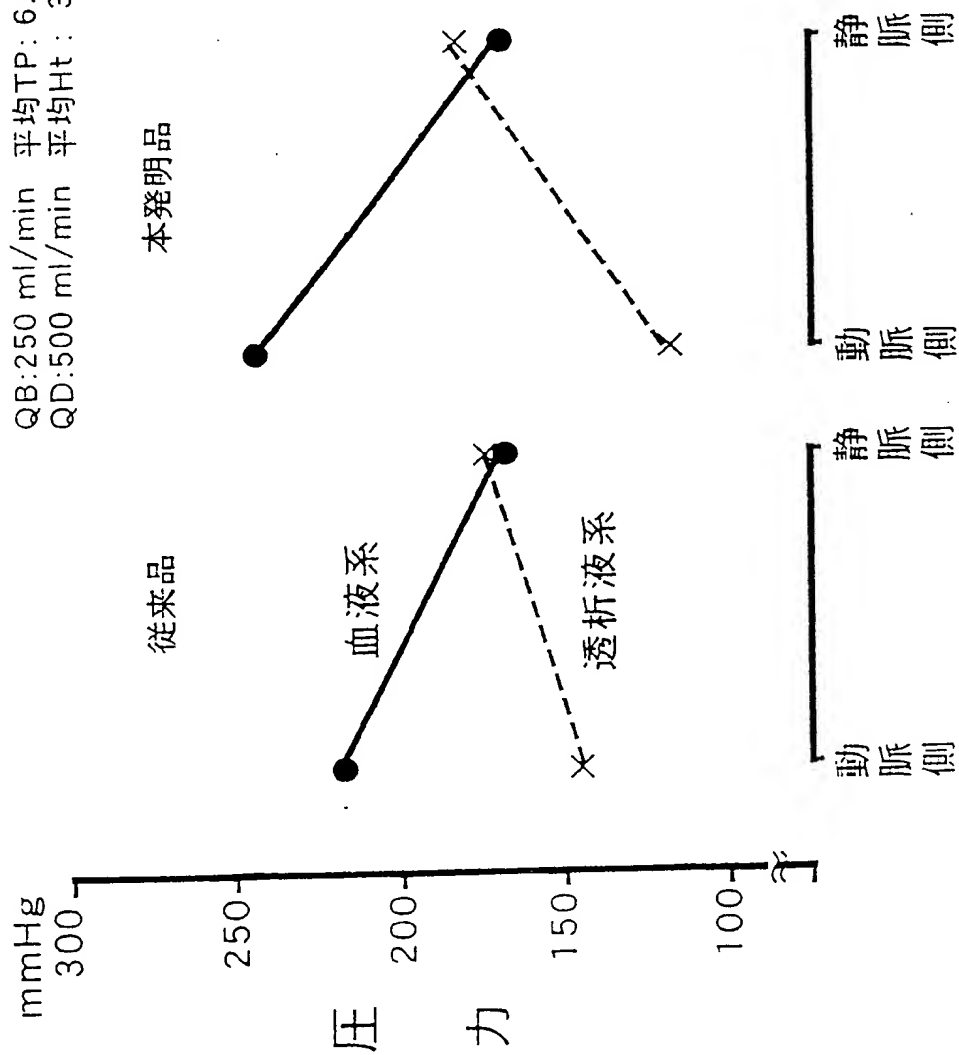


第7図



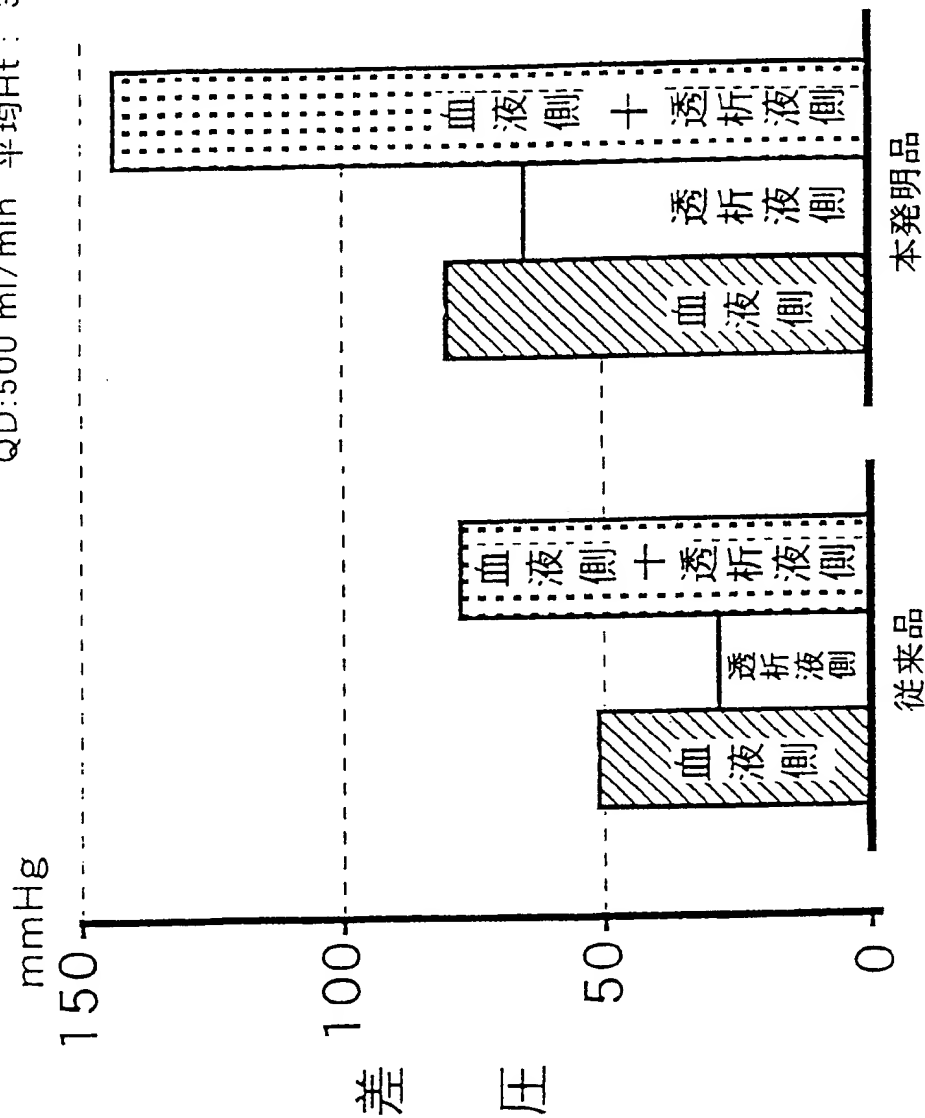
第8図

QB:250 ml/min 平均TP: 6.6 g/dl
 QD:500 ml/min 平均Ht: 30 %

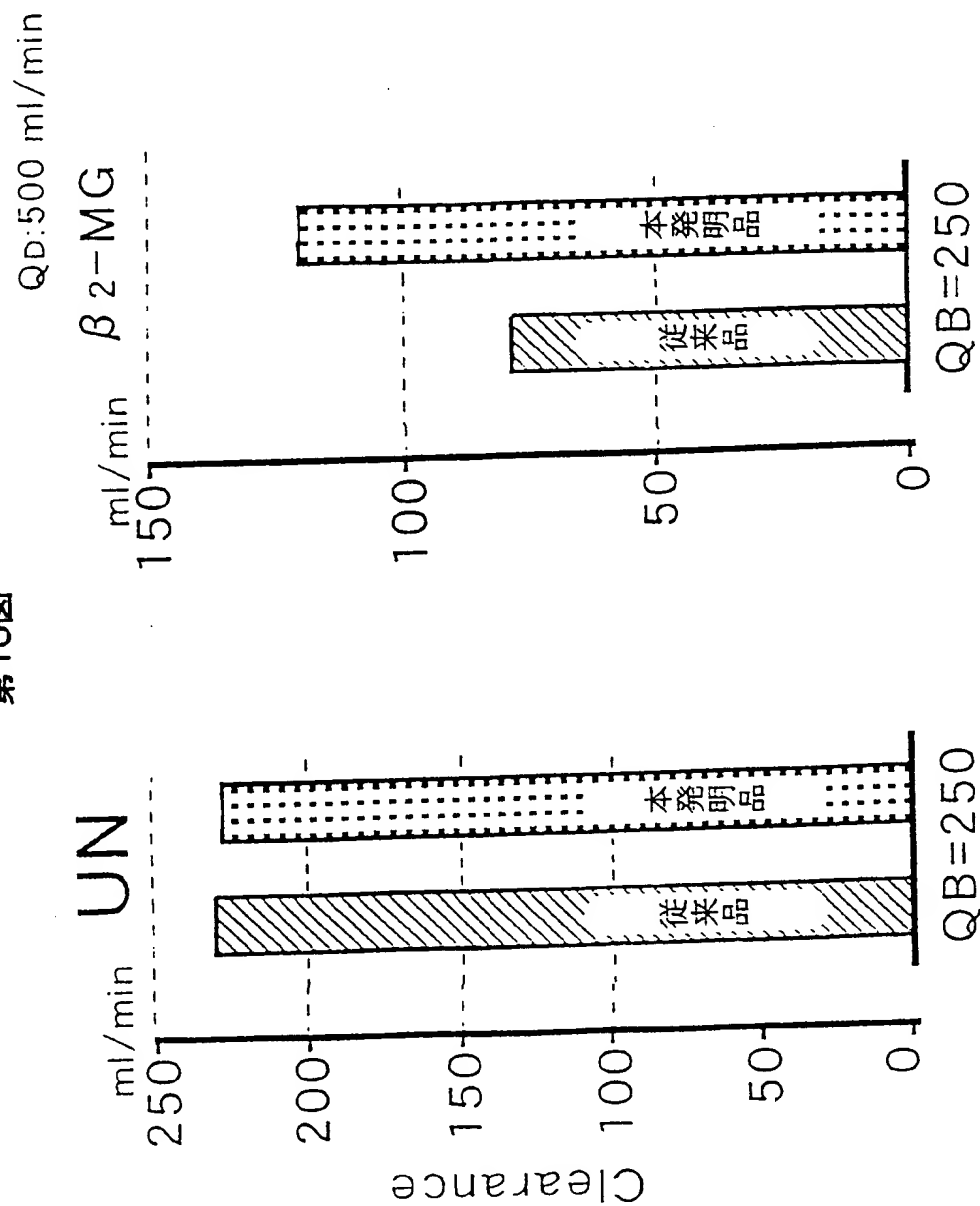


第9図

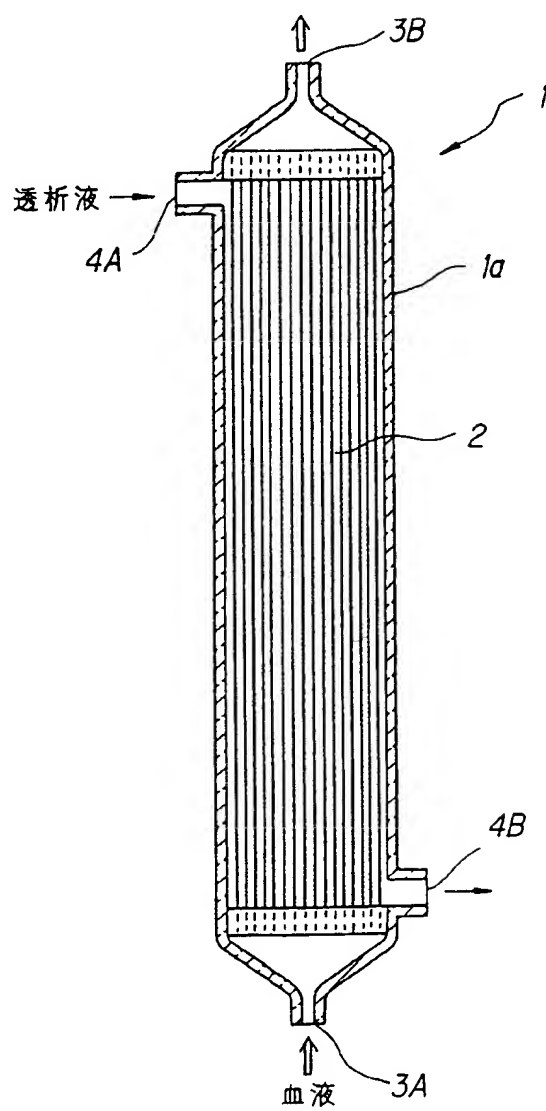
QB:250 ml/min 平均TP: 6.6 g/dl
 QD:500 ml/min 平均Ht: 30 %



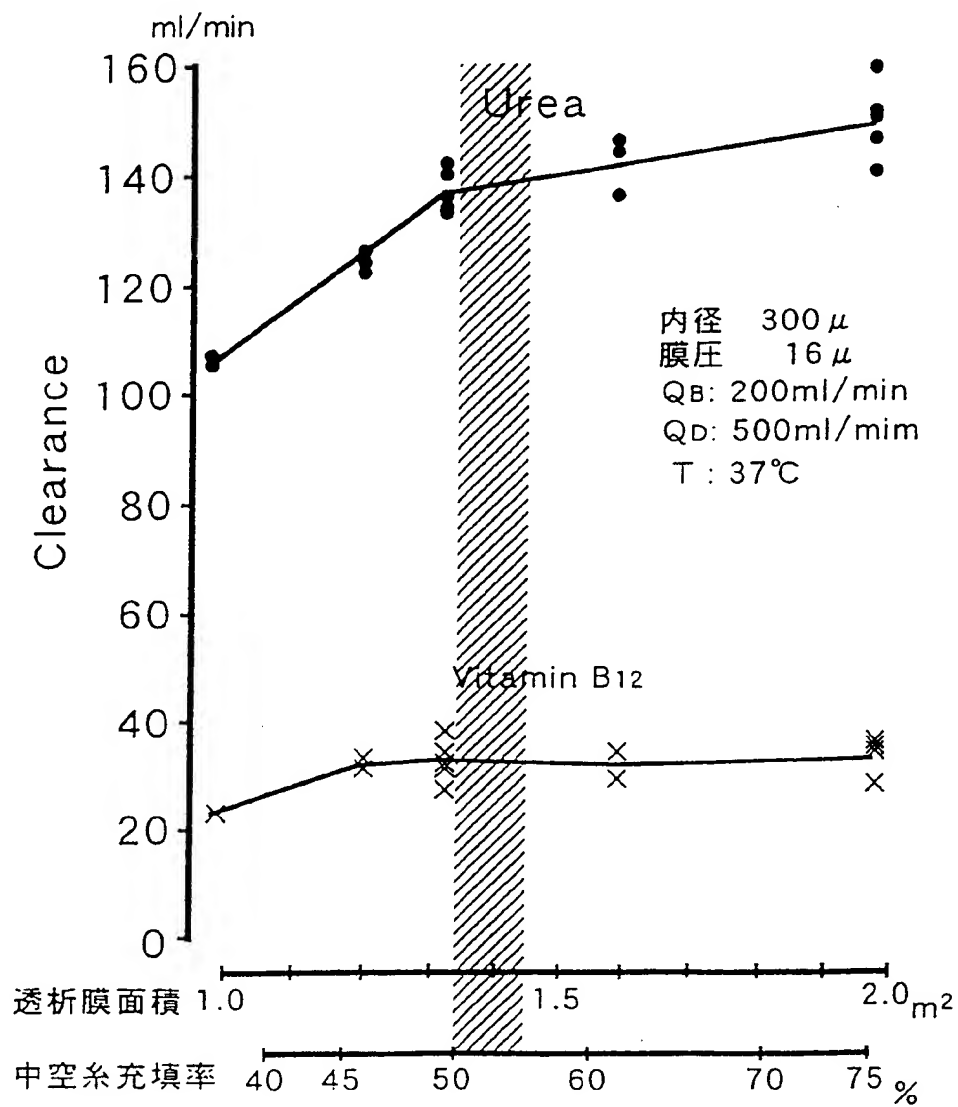
第10図



第11図



第12図



国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 97/04149

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. cl.⁴ A61M1/18

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. cl.⁴ A61M1/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1997年
日本国公開実用新案公報 1971-1997年

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| X | J P, 8-168525, A (テルモ株式会社) 2. 7月. 1996 (02. 07. 96) 段落【0015】 (ファミリーなし) | 1, 3 |
| X | J P, 8-192031, A (テルモ株式会社) 30. 7月. 1996 (30. 07. 96) 段落【0055】 (ファミリーなし) | 2, 4, 5 |
| $\frac{X}{Y}$ | J P, 63-56044, U (株式会社新素材総合研究所) 14. 4月. 1988 (14. 04. 88) 実用新案登録請求の範囲第1項 (ファミリーなし) | $\frac{6, 7, 8}{9}$ |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 01. 98

国際調査報告の発送日

03.02.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

松本 賢

印

4 C 7920

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

| C (続き) 関連すると認められる文献 | | |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| Y | JP, 58-94862, A (旭メディカル株式会社) 6. 6 月. 1983 (06. 06. 83) 特許請求の範囲第1項 (ファミ リーなし) | 9 |